

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/23451 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Juli 1997 (03.07.97)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP96/05646	
(22) Internationales Anmeldedatum:	16. December 1996 (16.12.96)	
(30) Prioritätsdaten:	195 48 709.5 23. December 1995 (23.12.95) DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):	MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).	
(72) Erfinder; und		
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):	DIEFENBACH, Beate [DE/DE]; Fr.-Ebert-Platz 19, D-64289 Darmstadt (DE). FITTSCHEN, Claus [DE/DE]; Schafhufgasse 24b, D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE). GANTE, Joachim [DE/DE]; Stormstrasse 4, D-64291 Darmstadt (DE). GOODMAN, Simon [DE/DE]; Mozartweg 8, D-64287 Darmstadt (DE). WIESNER, Matthias [DE/DE]; Buchenweg 73, D-55128 Mainz (DE). RIPPmann, Friedrich [DE/DE]; Schröderstrasse 72, D-69120 Heidelberg (DE).	
(74) Gemeinsamer Vertreter:	MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).	
(81) Bestimmungsstaaten:	AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
Veröffentlicht	Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

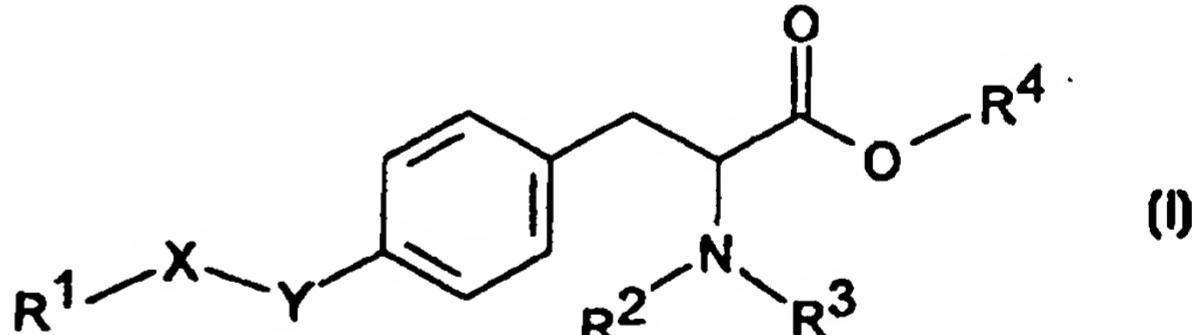
(54) Title: TYROSIN-DERIVATE AS ALPHA-V-INTEGRIN INHIBITORS

SAR

(54) Bezeichnung: TYROSIN-DERIVATE ALS ALPHA-V-INTEGRIN-INHIBITOREN

(57) Abstract

Disclosed are compounds of formula (I) in which X represents alkylene with 1-6 C atoms or 1,4-piperidyl; Y is absent or represents O, CONH or -C≡C-; R¹ represents H, CN, N₃, NH₂, H₂N-C(=NH) or H₂N-(C=NH)-NH (the primary amino groups can also be provided with conventional amino protective groups); R², R³ each independently of one another represent H, A, A-SO₂, Ar-SO₂, campher-10-SO₂, COOA or a conventional amino protective group; A, R⁴ each independently of one another represent H or alkyl with 1-10 C atoms; and Ar represents phenyl or benzyl which is unsubstituted or single-substituted with CH₃. Also disclosed are the physiologically tolerable salts of these compounds. The compounds and salts thereof can be used as α_v -integrin inhibitors, in particular for treating tumours, osteoporoses, osteolytic disorders and for suppressing angiogenesis.



(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin X Alkylen mit 1-6 C-Atomen oder 1,4-Piperidyl; Y fehlt, O, CONH oder -C≡C-; R¹ H, CN, N₃, NH₂, H₂N-C(=NH) oder H₂N-(C=NH)-NH, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können; R², R³ jeweils unabhängig voneinander H, A, A-SO₂, Ar-SO₂, Campher-10-SO₂, COOA oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe; A, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-10 C-Atomen und Ar unsubstituiertes oder einfach durch CH₃ substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, können als α_v -Integrin-Inhibitoren insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese eingesetzt werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

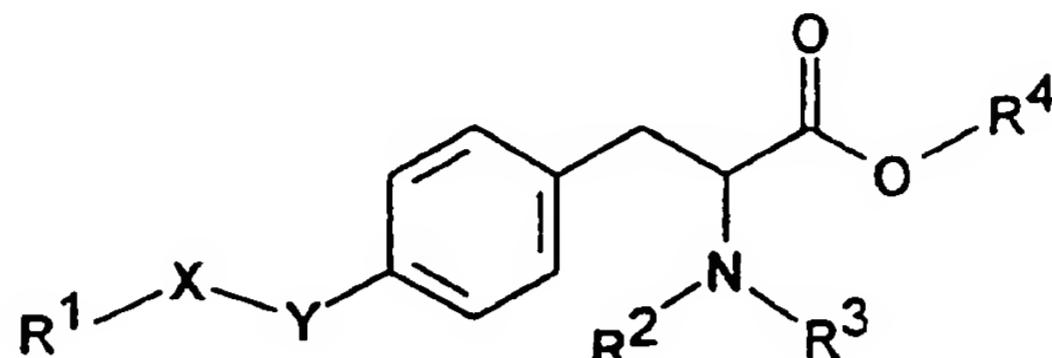
AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BV	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estonia	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

- 1 -

TYROSIN-DERIVATE ALS ALPHA-V-INTEGRIN-INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

X Alkylen mit 1-6 C-Atomen oder 1,4-Piperidyl,

15

Y fehlt, O, CONH oder $-C\equiv C-$,

20

 R^1 H, CN, N₃, NH₂, H₂N-C(=NH), H₂N-(C=NH)-NH, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können,

25

 R^2 , R^3 jeweils unabhängig voneinander H, A, A-SO₂⁻, Ar-SO₂⁻, Campher-10-SO₂⁻, COOA oder eine konventionelle Aminoschutzgruppe,

30

 A , R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Benzyl,

und

35

 Ar unsubstituiertes oder einfach durch CH₃ substituiertes Phenyl oder Benzyl,

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Ähnliche Verbindungen sind z. B. aus EP 0 478 363 und EP 0 478 328 bekannt.

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der α_v -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine $\alpha_v\beta_3$ und $\alpha_v\beta_5$. Ganz besonders wirksam sind die Verbindungen als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten für den Vitronectin-Rezeptor $\alpha_v\beta_3$.
10 Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 11008-11013 und 12267-12271 (1990) beschrieben wird.

Die Inhibierung der Vitronectin-Bindung an Rezeptoren wurde für einige repräsentative Verbindungen der Formel I experimentell bewiesen. Die pharmakologischen Testdaten sind in Tabelle I zusammengefaßt.
15

20 B. Felding-Habermann und D.A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell. Biol. 5, 864 (1993) die Bedeutungen der Integrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder, speziell in Bezug auf den Vitronectinrezeptor $\alpha_v\beta_3$.
25

25 Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.

30 Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenf Id, R.A. Reisf Id, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79, 1157-64 (1994) b schrieb n.
35

- Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäß Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, wurde in einem Zelladhäsions-test erbracht, der analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995) durchgeführt wurde. Die pharmakologischen Daten sind in Tabelle II aufgeführt.
- 5
- 10 P.C. Brooks et al. beschreiben in J. Clin. Invest. 96, 1815-1822 (1995) $\alpha\beta_3$ -Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumor-induzierter angiogener Krankheiten.
Die erfindungsgemäß Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese eingesetzt werden.
- 15
- 20 Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als α_v -Integrin-Inhibitor.
- 25 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, zur Prophylaxe und/oder Therapie von Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungsprozesse.
- 30

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden.
Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P.Valentin-Weigund et al., in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet,

a) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
worin

R¹ N₃,
R² H,
R³ A-SO₂- oder Ar-SO₂- ,
X Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
Y fehlt, O oder -C≡C-

und

R⁴ Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Benzyl bedeutet,

eine Verbindung, die an sich der Formel I entspricht,
worin jedoch

R¹ N₃,
R² H,
X Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
Y fehlt, O oder -C≡C- ,
R³ eine konventionelle Aminoschutzgruppe und
R⁴ Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Benzyl bedeutet,

zuerst mit einem solvolysierenden Mittel behandelt und danach mit einer Verbindung der Formel II

35 R³-L II

worin

R³ A-SO₂- oder Ar-SO₂- und

L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-
Gruppe bedeutet,

5

umsetzt, oder

10

b) daß man einen Ester der Formel I verseift, oder

c) daß man einen Rest R¹ und/oder R² in einen anderen Rest R¹
und/oder R² umwandelt, indem man

15

i) eine Azidogruppe durch Reduktion in eine Aminogruppe
umwandelt,

ii) eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

20

iii) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem
amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,

25

iv) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit
einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel
durch Wasserstoff ersetzt oder
eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte
Aminogruppe in Freiheit setzt,

30

v) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat durch
Hydrogenolyse freisetzt,

und/oder

35

d) daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch
Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

Die Verbindung n der Formel I b sitzen mindest ns ein chirales Zentrum und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z. B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z. B. die DL-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

5

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen stehen für:

	Ac	Acetyl
	BOC	tert.-Butoxycarbonyl
10	CBZ oder Z	Benzoyloxycarbonyl
	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMF	Dimethylformamid
	EDCI	N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid
	Et	Ethyl
15	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	Me	Methyl
	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
20	OBut	tert.-Butylester
	Oct	Octanoyl
	OMe	Methylester
	OEt	Ethylester
	POA	Phenoxyacetyl
25	TFA	Trifluoressigsäure
	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

In den vorstehenden Formeln steht Alkyl vorzugsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch für Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-, 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl, ferner auch für den 3-Menthylrest.

35

Alkylen bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen, ferner auch Hexylen.

5 Aryl ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl oder Benzyl.

Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

20

in	a)	R^1	NH_2 ,
		X	Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
		Y	O,
		R^2	H,
		R^3	A-SO ₂ - und
		R^4	H bedeuten:

in 30	b)	R^1	$H_2N-C(=NH)_2$,
		X	Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
		Y	O,
		R^2	H,
		R^3	A- SO_2^- - und
		R^4	H bedeuten:

Y O,
 R² H,
 R³ A-SO₂- und
 R⁴ H bedeuten;

5

in d) X Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
 Y fehlt,
 R², R⁴ H und
 R³ COOA bedeuten;

10

in e) R¹ H₂N-(C=NH)-NH,
 X Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
 Y CONH,
 R², R⁴ H und
 15 R³ A-SO₂- bedeuten;

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, 20 Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

25

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

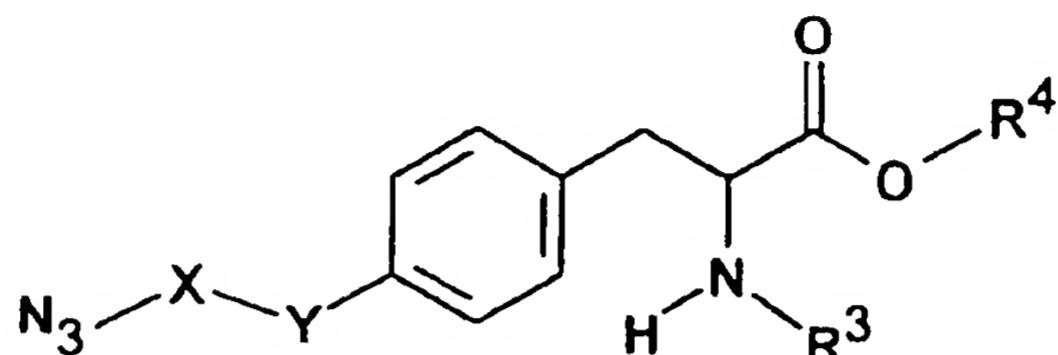
30

Verbindungen der Formel I, worin

R¹ N₃,
 R² H,
 R³ A-SO₂- oder Ar-SO₂- ,
 X Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
 35 Y fehlt, O oder -C≡C-,
 und

R^4 Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Benzyl bedeutet t,
können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der
Formel I

5



10 worin

 R^3 eine konventionelle Aminoschutzgruppe, R^4 Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Benzyl,

X Alkylen mit 1-6 C-Atomen,

Y fehlt, O oder $-C\equiv C-$ bedeutet,

15

zuerst mit einem solvolysierenden Mittel, insbesondere einem hydrolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel, behandelt und danach mit einer Verbindung der Formel II umgesetzt.

- 20 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernt werden können, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl- und vor allem Aralkoxy carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aryl wie Benzoyl oder Toluoyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxy carbonyl wie
- 25
- 30
- 35

Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

- Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfinsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).
- Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.
- Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperatur zwischen etwa 0 und 100° und Drucken

zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

5

Die Verbindungen der Formel II sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

10

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

15

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

20

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

25

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylool; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glycolether wie Ethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol),

30

Ethylenglycoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat,

35

Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Weiterhin ist es möglich, einen Ester der Form I I zu versetzen.

Zweckmäßig erfolgt dies durch Solvolyse oder Hydrogenolyse, wie oben angegeben, z.B. mit NaOH oder KOH in Dioxan-Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 60° C, vorzugsweise zwischen 10 und 40° C.

5

Ferner ist es möglich, daß man einen Rest R¹ und/oder R² in einen anderen Rest R¹ und/oder R² umwandelt.

10

Insbesondere kann man eine Azidogruppe z.B. durch Hydrogenolyse, wie oben angegeben, in eine Aminogruppe umwandeln oder eine Amino- gruppe durch Umsetzung mit einem amidinierenden Mittel, wie z.B. Dimethylpyrazolformamidinium Nitrat, in eine Guanidinogruppe umwan-

deln.

15

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z.B. Pd/C.

20

Ferner ist es möglich, eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Wasserstoff zu ersetzen, indem die Schutzgruppe, wie oben beschrieben, solvolytisch oder hydrogenolytisch abgespalten wird oder daß man eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

25

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlor-

30

wasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessig-

35

säure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Malinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure,

Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 5 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer 10 Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- oder Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropylammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Di- 15 benzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder Lysin.

Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren 20 und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, 25 Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β-Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch 30 Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

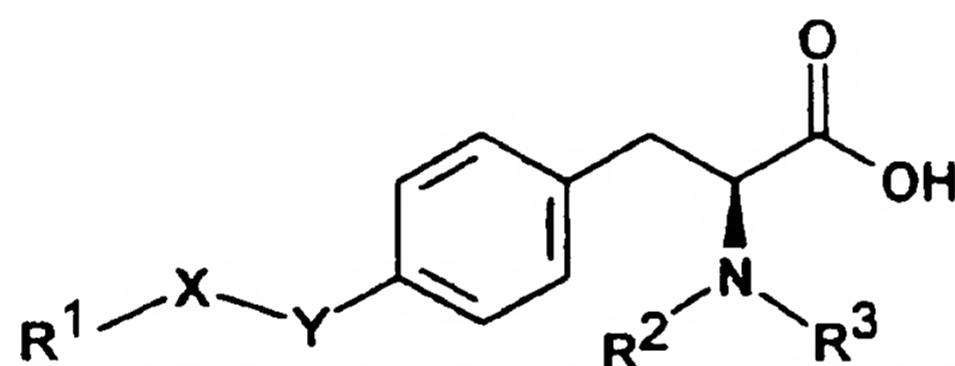
Die Testergebnisse der $\alpha_v\beta_3$ - und $\alpha_v\beta_5$ -Inhibierung durch einig
repräsentative Verbindungen der Formel I sind in der nachfolgenden
Tabelle I zusammengefaßt. Für die Vitronectin-Bindungstests sind die
IC₅₀-Werte angegeben, d.h. die Konzentrationen in nMol/Liter, die 50 %
5 der Vitronectin-Bindung an den entsprechenden isolierten Rezeptor
inhibieren.

10 Tabelle I

15 IC₅₀-Werte (Konzentrationen in nMol/Liter, die 50 % der Vitronectin-
Bindung an den isolierten Rezeptor inhibieren) repräsentativer Verbin-
dungen der Formel I, die analog der Methode von Smith et al., J. Biol.
Chem. 265, 12267-71 (1990) erhalten wurden, sowie die gemessenen
FAB-Werte der Substanzen.

15

20



I

25

30

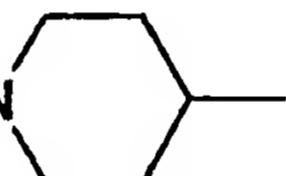
35

R ¹	R ²	R ³	X	Y	FAB	IC ₅₀ α _v β ₃	IC ₅₀ α _v β ₅
(1)	H	Butyl-SO ₂	Butylen	O	415	0,4	216
(1)	H	BOC	Butylen	O	395	3,5	60
(1)	H	Propyl-SO ₂	Butylen	O	401	8,9	1000
(1)	H	Butyl-SO ₂	Pentylen	O	429	0,45	970
(1)	H	Butyl-SO ₂	Propylen	CONH	428	2,0	1120
(1)	H	Benzyl-SO ₂	Butylen	O	449	4,4	
(1)	H	Pentyl-SO ₂	Butylen	O	429	5,5	
(1)	H	4-Tolyl-SO ₂	Butylen	O	449	6,6	
(1)	H	Butyl-SO ₂	Propylen	O	401	20	
(1) *	H	Butyl-SO ₂	Propylen	(A)	409	15	
(1)	CH ₃	Butyl-SO ₂	Butylen	O	429	17	
(1) *	H	Butyl-SO ₂	Pentylen	f hlt	413	30	

	R ¹	R ²	R ³	X	Y	FAB	IC ₅₀ α _v β ₃	IC ₅₀ α _v β ₅
5	(2)	H	BOC	Butylen	O	380	36	
	(2)	H	Butyl-SO ₂	Butylen	O	400	66	
	(1) ♦	H	Butyl-SO ₂	Butylen	O	415	229	
	(2)	H	Butyl-SO ₂	(B)	CONH	454	540	
	NH ₂	H	Butyl-SO ₂	Butylen	O	373	140	
	NH ₂	H	Butyl-SO ₂	Pentylen	fehlt	371	2400	
	(2)	H	Butyl-SO ₂	Pentylen	O	414	2700	
	(1)	H	H	Butylen	O	295	3700	
	NH ₂ *	H	Butyl-SO ₂	Propylen	(A)	367	3900	
	NH ₂ *	H	Butyl-SO ₂	Pentylen	O	373	700	
10	NH ₂	H	Butyl-SO ₂	Hexylen	O	387	2900	
	(1)	H	Campher-10-SO ₂	Butylen	O	509	0,6	
	H	H	Butyl-SO ₂	(B)	CONH	412	9180	
15	(1) = H ₂ N-C(=NH)-NH- ; (2) = H ₂ N-C(=NH)- ;							
	(A) = -C≡C- ; (B) = —N							

(1) = H₂N-C(=NH)-NH- ; (2) = H₂N-C(=NH)- ;

20 (A) = -C≡C- ; (B) = —N



2S(BuSO₂NH) : 0.4 mM
racemate : NOT shown
2R : 229 nM

* = Racemat ; ♦ = 2-(R)-Isomer

25

Die pharmakologischen Daten beweisen die antagonistische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I für die Vitronectin-Rezeptoren α_vβ₃ und α_vβ₅.

30

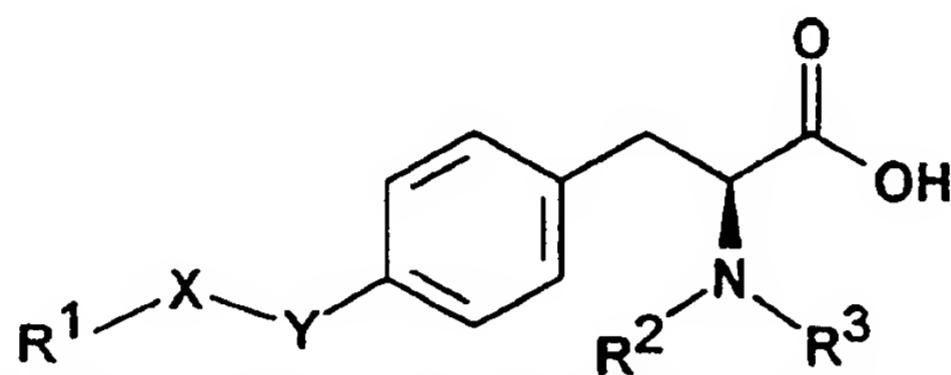
Die Ergebnisse des Zelladhäsionstest für einige repräsentative Verbindungen der Formel I sind in der nachfolgenden Tabelle II zusammengefaßt. Angegeben sind die IC₅₀-Werte, d.h. die Konzentrationen, bei der 50 % der Bindung erreicht wird, verglichen mit der Kontrolle ohne die Substanzen.

35

Tabelle II

5 **IC₅₀-Werte (Konzentrationen in µMol/Liter) repräsentativer Verbindungen der Formel I, die analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995) erhalten wurden, sowie die gemessenen FAB-Werte der Substanzen. Als Vergleichsmatrixprotein diente Vitronectin.**

10



15

20

R ¹	R ²	R ³	X	Y	FAB	IC ₅₀
(1)	H	Butyl-SO ₂	Butylen	O	415	1
(1)	H	BOC	Butylen	O	395	0,5
(1)	H	Propyl-SO ₂	Butylen	O	401	2,7
(1)	H	Butyl-SO ₂	Pentylen	O	429	4
(1)	H	Butyl-SO ₂	Propylen	CONH	428	2,7
(1)	H	Pentyl-SO ₂	Butylen	O	429	2,1

(1) = H₂N-C(=NH)-NH-

25

Die pharmakologischen Daten beweisen die antagonistische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I für die Adhäsion von Tumorzellen an Gewebe.

30

35

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine gignete Dosierungsform gbracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

- 5 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.
- 10 20 25 30 Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

35 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrinhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen,

Herzinfarkt, koronaren Herzkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen verwendet werden.

Dabei können die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-A-4 472 305 beschriebenen Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise 5 zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist 10 bevorzugt.

15

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den 20 nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel 25 und /oder durch Kristallisation.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

30 Beispiel 1

Eine Lösung aus 2,5 g (S)-3-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxy-carbonylamino-propionsäurebenzylester [erhältlich durch Umsetzung von 2 g BOC-L-Tyrosin-benzylester mit 1,9 ml 1,4-Dibrombutan in Gegenwart 35 von 5 g Kaliumcarbonat, 0,1 g 18-Krone-6 in 20 ml Toluol bei 80 °] in 20 ml DMF und 1,6 g Natriumazid wird 12 Stunden gerührt. Nach üblicher

Aufarbeitung erhält man (S)-3-[4-(4-Azidobutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxy-carbonylamino-propionsäurebenzylester als farblosen Sirup; FAB 469.

Analog erhält man durch Umsetzung mit Natriumazid aus

5

(R)-3-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester,

10

(S)-3-[4-(5-Brompentyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester,

15

(R,S)-3-[4-(5-Brompentyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester,

20

(S)-3-[4-(3-Brompropoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester und

(S)-3-[4-(6-Bromhexyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester

25

die nachstehenden Verbindungen

(R)-3-[4-(4-Azidobutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester,

30

(S)-3-[4-(5-Azidopentyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester,

(R,S)-3-[4-(5-Azidopentyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester,

(S)-3-[4-(3-Azidopropoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester und

35

(S)-3-[4-(6-Azidohexyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester.

Beispiel 2

5 Eine Lösung aus 2,0 g (S)-3-[4-(4-Azidobutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxy-carbonylamino-propionsäurebenzylester und 2 ml Trifluoressigsäure wird bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Nach Entfernen der TFA erhält man (S)-2-Amino-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester ("A") als farblosen Sirup.

10 Analog erhält man durch Abspaltung der BOC-Gruppe mit TFA aus

(R)-3-[4-(4-Azidobutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester,

15 (S)-3-[4-(5-Azidopentyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester,

(R,S)-3-[4-(5-Azidopentyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester,

20 (S)-3-[4-(3-Azidopropoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester und

25 (S)-3-[4-(6-Azidohexyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester

die nachstehenden Verbindungen

30 (R)-2-Amino-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-2-propionsäurebenzylester,

(S)-2-Amino-3-[4-(5-azidopentyloxy)phenyl]-propionsäurebenzyl-ester,

35 (R,S)-2-Amino-3-[4-(5-azidopentyloxy)phenyl]-propionsäurebenzyl-ester,

(S)-2-Amino-3-[4-(3-azidopropoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester
und

(S)-2-Amino-3-[4-(6-azidohexyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester.

5

Beispiel 3

10 Eine Lösung aus 1,6 g "A" in 20 ml Dichlormethan wird mit 0,84 ml Butylsulfonylchlorid und 1,2 ml Triethylamin versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,4 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester als farblosen Sirup; FAB 489.

15 Analog erhält man durch Umsetzung von "A" mit

Propylsulfonylchlorid,

20 Benzylsulfonylchlorid,
Pentylsulfonylchlorid,

25 4-Tolylsulfonylchlorid und
Campher-10-sulfonylchlorid

die nachstehenden Verbindungen

30 (S)-2-Propylsulfonamido-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,

(S)-2-Benzylsulfonamido-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,

35 (S)-2-Pentylsulfonamido-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,

(S)-2-(4-Tolylsulfonamido)-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester und

- 5 (S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester.

Analog erhält man durch Umsetzung

- 10 von (S)-2-Amino-3-[4-(5-azidopentyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester mit Butylsulfonylchlorid

(S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-azidopentyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,

- 15 von (R,S)-2-Amino-3-[4-(5-azidopentyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester mit Butylsulfonylchlorid

(R,S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-azidopentyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,

- 20 von (S)-2-Amino-3-[4-(3-azidopropoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester mit Butylsulfonylchlorid

(S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-azidopropoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,

- 25 von (R)-2-Amino-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester mit Butylsulfonylchlorid

(R)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester und

- 30 von (S)-2-Amino-3-[4-(6-azidohexyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester mit Butylsulfonylchlorid

(S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(6-azidohexyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,

- 35 Beispiel 4

Eine Lösung aus 1,3 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-azidobutoxy)-phenyl]-propionsäurebenzylester in 30 ml Essigester/Methanol/Wasser im Verhältnis 5:3:1, 0,2 ml TFA und 0,1 g Palladium auf Aktivkohle wird 3 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Entfernen der Lösungsmittel erhält man nach Gefrier trocknung aus Acetonitril/Wasser 1,0 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propionsäure als amorphes Pulver; FAB 373.

- Analog erhält man durch Hydrierung aus
- 10 (S)-2-Propylsulfonamido-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,
- 15 (S)-2-Benzylsulfonamido-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,
- 20 (S)-2-Pentylsulfonamido-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,
- 25 (R,S)-2-Pentylsulfonamido-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,
- (S)-2-(4-Tolylsulfonamido)-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,
- 30 (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-azidopentyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,
- (R)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-azidopropoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester,
- 35 (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(6-azidohexyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester und

(S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-
propionsäurebenzylester

5 die nachstehenden Verbindungen

(S)-2-Propylsulfonamido-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propionsäure,

10 (S)-2-Benzylsulfonamido-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propionsäure,

(S)-2-Pentylsulfonamido-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propionsäure,

15 (R,S)-2-Pentylsulfonamido-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propion-
säure,

20 (S)-2-(4-Tolylsulfonamido)-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propion-
säure,

25 (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-aminopentyloxy)phenyl]-propion-
säure,

(S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-aminopropoxy)phenyl]-propionsäure,

30 (R)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propionsäure,
FAB 387 und
(S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(6-aminohexyloxy)phenyl]-propionsäure,

35 (S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-
propionsäure.

Beispiel 5

200 mg (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propionsäure
35 und 170 mg 3,5-Dimethylpyrazol-1-formamidinium-nitrat (DPFN) werden
mit 150 µl Triethylamin 12 Stunden bei 60° gerührt. Die Lösung wird an-

schließend eingengt und der Rückstand durch HPLC gereinigt (Lichrocart RP-18, Gradient Acetonitril/Wasser + 0,3 % TFA, 99:1 bis 1:99 in 1 Stunde). Nach Entfernen der Lösungsmittel erhält man 50 mg (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidinobutoxy)phenyl]-propionsäure als amorphes Pulver; F. 70°; FAB 415.

Analog erhält man durch Umsetzung von DPFN mit

- (S)-2-Propylsulfonamido-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propionsäure,
10 (S)-2-Benzylsulfonamido-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propionsäure,
(S)-2-Pentylsulfonamido-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propionsäure,
15 (S)-2-(4-Tolylsulfonamido)-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propion-
säure,
(S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-aminopentyloxy)phenyl]-propion-
20 säure,
(S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-aminopropoxy)phenyl]-propionsäure
und
25 (S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-
propionsäure
die nachstehenden Verbindungen
30 (S)-2-Propylsulfonamido-3-[4-(4-guanidinobutoxy)phenyl]-propion-
säure, FAB 401
(S)-2-Benzylsulfonamido-3-[4-(4-guanidinobutoxy)phenyl]-propion-
35 säure, FAB 449
(S)-2-Pentylsulfonamido-3-[4-(4-guanidinobutoxy)phenyl]-propion-
säure, FAB 429

(S)-2-(4-Tolylsulfonamido)-3-[4-(4-guanidinobutoxy)phenyl]-propionsäure, FAB 449

5 (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidinopentyloxy)phenyl]-propionsäure, FAB 429

10 (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-guanidinopropoxy)phenyl]-propionsäure, FAB 401 und

15 (S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-guanidinobutoxy)phenyl]-propionsäure, FAB 509.

Beispiel 6

15 Analog Beispiel 4 erhält man durch Hydrierung von 0,5 g (S)-3-[4-(4-Azidobutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester 370 mg (S)-3-[4-(4-Aminobutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäure ("B"); FAB 353.

20 Durch Umsetzung von 105 mg "B" mit DPFN analog Beispiel 5 erhält man 160 mg (S)-3-[4-(4-Guanidinobutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butoxycarbonylamino-propionsäure; FAB 395.
Durch Abspaltung der BOC-Gruppe analog Beispiel 2 erhält man (S)-2-Amino-3-[4-(4-guanidinobutoxy)phenyl]-propionsäure, FAB 295.

25

Beispiel 7

30 Eine Lösung von 0,4 g (S)-3-(4-Aminophenyl)-2-butylsulfonamido-propionsäureethylester, FAB 329 [erhältlich durch Umsetzung von (S)-3-(4-Nitrophenyl)-2-tert.-butyloxycarbonylamino-propionsäureethylester mit TFA zu (S)-3-(4-Nitrophenyl)-2-amino-propionsäureethylester, anschliessender Umsetzung mit Butylsulfonylchlorid zu (S)-3-(4-Nitrophenyl)-2-butylsulfonamido-propionsäureethylester, FAB 359, und Reduktion analog Beispiel 4], 0,268 g 4-BOC-Aminobuttersäure, 0,5 g O-(Benzotriazol-1-yl)-N, N, N', N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU), 0,05 g HOBT, 260 µl N-Methylmorpholin in 10 ml DMF wird 12 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 0,62 g (S)-3-[4-(4-t-Butyloxycarbonylamino-butyramido)phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäureethylester; FAB 514.

5 Beispiel 8

Eine Lösung von 0,62 g (S)-3-[4-(4-tert.-Butyloxycarbonylamino-butyramido)phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäureethylester in 5 ml Dioxan wird mit 2,4 ml 1N NaOH 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die
10 Lösung wird anschließend mit TFA neutralisiert, eingeengt und der Rückstand in 2 ml TFA aufgenommen. Nach 2 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält (S)-3-[4-(4-Amino-butyramido)phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäure nach Gefrieretrocknung aus Acetonitril/Wasser als weißes amorphes Pulver; FAB 386.

15

Beispiel 9

Analog Beispiel 5 erhält man durch Umsetzung von 0,155 g (S)-3-[4-(4-Amino-butyramido)phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäure mit 0,121 g
20 DPFN nach Gefrieretrocknung als weißes amorphes Pulver 0,160 g (S)-2-Butylsulfonamido 3-[4-(4-guanidino-butyramido)phenyl]-propionsäure; F. 215-217°; FAB 428.

25

Beispiel 10

Eine Lösung von 2,65 g 3-[4-(5-(4-Methylphenylsulfonyloxy)-pentin-1-yl)-phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäurebenzylester, FAB 612 [erhältlich durch Abspaltung der BOC-Gruppe aus BOC-4-Iodphenylalanin-benzylester mit TFA und anschließender Umsetzung mit Butylsulfonylchlorid zu
30 3-(4-Iodphenyl)-2-butylsulfonamido-propionsäurebenzylester, darauffolgender Reaktion mit Pentin-5-ol, 1-Bis-(triphenylphosphin)-palladium-(II)-chlorid und Kupfer-(I)-iodid in Diethylamin zu 3-[4-(5-Hydroxypentin-1-yl)-phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäurebenzylester, FAB 458, und Umsetzung mit Toluolsulfonylchlorid in Pyridin] und 1,4 g Natriumazid in
35 25 ml DMF wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der übli-

chen Aufarbeitung erhält man 1,5 g 3-[4-(5-Azido-pentin-1-yl)-phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäurebenzylester als farblosen Sirup; FAB 483.

Beispiel 11

5

Eine Lösung von 0,2 g 3-[4-(5-Azido-pentin-1-yl)-phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäurebenzylester in 10 ml Pyridin/Wasser 4:1 wird 30 Minuten mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird der Rückstand in 10 ml Dioxan gelöst und mit 0,8 ml 1N NaOH versetzt. Nach Reinigung des Rückstandes durch HPLC analog Beispiel 5 erhält man 0,066 g 3-[4-(5-Amino-pentin-1-yl)-phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäure; FAB 367.

15

Analog Beispiel 5 erhält man durch Umsetzung von 0,05 g 3-[4-(5-Amino-pentin-1-yl)-phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäure mit 0,038 g DPFN 0,044 g 2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-pentin-1-yl)-phenyl]-propionsäure; F. 147-150°; FAB 409.

Beispiel 12

20

Analog Beispiel 4 erhält man aus 0,5 g 3-[4-(5-Azido-pentin-1-yl)-phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäurebenzylester nach üblicher Aufarbeitung 0,165 g 3-[4-(5-Amino-pent-1-yl)-phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäure; FAB 371.

25

Analog Beispiel 5 erhält man durch Umsetzung von 0,11 g 3-[4-(5-Amino-pent-1-yl)-phenyl]-2-butylsulfonamido-propionsäure mit 0,088 g DPFN 0,06 g 2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-pent-1-yl)-phenyl]-propionsäure als hygroskopische, zerfließende Masse; FAB 413.

30

Beispiel 13

35

Eine Lösung von (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-azidobutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester und 1,1 Moläquivalent NaH in THF wird 1 Stunde unter Inertgasatmosphär bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 2 Moläquivalente Methyljodid dazu, arbeitet nach 1 Stunde wie üblich

auf und erhält (S)-2-(N-Methyl-butylsulfonamido)-3-[4-(4-azidobutoxy)-phenyl]-propiophenylester.

Analog Beispiel 4 erhält man durch Reduktion (S)-2-(N-Methyl-butylsulfonamido)-3-[4-(4-aminobutoxy)phenyl]-propionsäure und durch Umsetzung mit DPFN analog Beispiel 5 (S)-2-(N-Methyl-butylsulfonamido)-3-[4-(4-guanidinobutoxy)phenyl]-propionsäure, FAB 429.

Beispiel 14

10 Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von Menthoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester durch Umsetzung mit 1,4-Dibrombutan (S)-3-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]-2-N-menthoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester. Durch Umsetzung mit NaN_3 und anschließender Reduktion analog Beispiel 4 erhält man (S)-3-[4-(4-Aminobutoxy)phenyl]-2-N-menthoxycarbonylamino-propionsäure, die mit DPFN analog Beispiel 5 in (S)-2-N-Menthoxycarbonylamino-3-[4-(4-guanidinobutoxy)phenyl]-propionsäure überführt wird, FAB 477.

Beispiel 15

20 Eine Lösung von 2,3 g (S)-3-[4-(5-Brompentyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butyloxycarbonyl-propionsäurebenzylester, EI 520 [erhältlich durch Umsetzung von 2,0 g BOC-L-Tyrosin-benzylester mit 2,2 ml 1,5-Dibrompentan, 0,815 g Kaliumcarbonat und 0,132 g 18-Krone-6 in 50 ml Toluol], 1,6 g KCN und 0,580 g 18-Krone-6 in 30 ml Acetonitril wird 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,97 g (S)-3-[4-(5-Cyanpentyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butyloxycarbonyl-propionsäurebenzylester, FAB 467, als ölichen Sirup.

30 Analog erhält man aus (S)-3-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butyloxycarbonyl-propionsäurebenzylester
(S)-3-[4-(4-Cyanbutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butyloxycarbonyl-propionsäurebenzylester.

Beispiel 16

- 30 -

Analog Beispiel 2 und Beispiel 3 erhält man aus 1,97 g (S)-3-[4-(5-Cyanpentyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butyloxycarbonyl-propionsäurebenzylester durch Behandeln mit TFA and anschließender Umsetzung mit Butylsulfonylchlorid 1,5 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-Cyanpentyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester, FAB 487.

Analog erhält man aus (S)-3-[4-(4-Cyanbutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butyloxycarbonyl-propionsäurebenzylester
(S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-Cyanbutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester.

Beispiel 17

Eine Lösung von 1,5 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-Cyanpentyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester, 0,646 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 0,780 Natriumhydrogencarbonat in 50 ml Isopropanol/Wasser 6:1 wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,6 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(6-Amino-6-N-hydroxylimino-hexyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester, FAB 520, als farblosen Sirup.

Analog erhält man
aus (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-Cyanbutoxy)phenyl]-propionsäurebenzylester
(S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-Amino-5-N-hydroxylimino-pentyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester und

aus (S)-3-[4-(4-Cyanbutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butyloxycarbonyl-propionsäurebenzylester
(S)-3-[4-(5-Amino-5-N-hydroxylimino-pentyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butyloxycarbonyl-propionsäurebenzylester.

Beispiel 18

Eine Lösung von 1,6 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(6-Amino-6-N-hydroxylimino-hexyloxy)phenyl]-propionsäurebenzylester in 30 ml Essigsäure und 1 ml Essigsäureanhydrid wird mit 50 mg Palladium-

Katalysator (10 % auf Aktivkohle) 2 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators, üblicher Aufarbeitung und Reinigung durch präparative HPLC analog Beispiel 5 erhält man 0,24 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-Amidinopentyloxy)-phenyl]-propionsäure, FAB 414.

- Analog erhält man aus (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-Amino-5-N-hydroxylimino-pentyloxy)-phenyl]-propionsäurebenzylester
- 10 (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-Amidinobutoxy)phenyl]-propionsäure, FAB 400 und aus (S)-3-[4-(5-Amino-5-N-hydroxylimino-pentyloxy)phenyl]-2-N-tert.-butyloxycarbonyl-propionsäurebenzylester
- 15 (S)-3-[4-(4-Amidinobutoxy)phenyl]-2-N-tert.-butyloxycarbonyl-propionsäure, FAB 380.

Beispiel 19

- 20 Analog Beispiel 7 erhält man durch Umsetzung von 0,4 g (S)-3-(4-Amino-phenyl)-2-butylsulfonamido-propionsäureethylester, 0,3 g N-BOC-piperidin-4-carbonsäure, 0,05 g HOEt und 264 µl N-Methylmorpholin in 10 ml DMF nach üblicher Aufarbeitung 0,428 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(1-tert.-butyloxycarbonyl-piperidin-4-carboxamido)phenyl]-propionsäureethyl-ester, FAB 540.

Beispiel 20

- 30 Analog Beispiel 8 erhält aus 0,42 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(1-tert.-butyloxycarbonyl-piperidin-4-carboxamido)phenyl]-propionsäureethylester durch Esterhydrolyse mit NaOH und Abspaltung der BOC-Gruppe mit TFA 0,225 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(piperidin-4-yl-carboxamido)phenyl]-propionsäure, FAB 412.
- 35 Analog Beispiel 15 erhält man durch Umsetzung von 0,16 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(piperidin-4-yl-carboxamido)phenyl]-propionsäure mit

0,115 g DPFN, 105 µl Triethylamin in 5 ml DMF 0,085 g (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(1-amidinopiperidin-4-carboxamido)phenyl]-propionsäure, FAB 454.

5 Beispiel 21

(S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol)pentyloxy)-phenyl]-propionsäure [erhältlich durch Umsetzung von (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(6-Amino-6-N-hydroxylimino-hexyloxy)phenyl]-propionsäure mit 1,1 Äquivalenten Benzoylchlorid und Triethylamin] wird analog Beispiel 18 hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-Amidinopentyloxy)phenyl]-propionsäure, FAB 414.

15

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

20

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat werden in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

25

Beispiel B: Suppositorien

30

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

35

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein,

füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

5

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

10

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

15

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant 20 und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

25

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

30

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

35

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

5

10

15

20

25

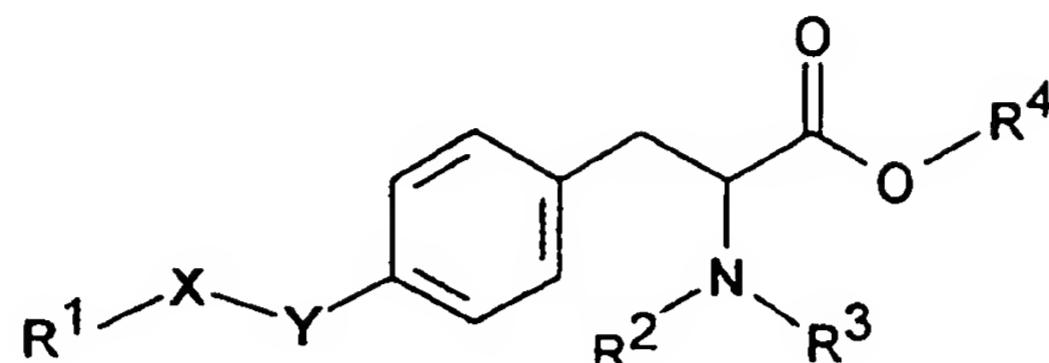
30

35

Patentsprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

X Alkylen mit 1-6 C-Atomen oder 1,4-Piperidyl,

15

Y fehlt, O, CONH, oder $-C\equiv C-$,

20

R^1 H, CN, N₃, NH₂, H₂N-C(=NH) oder H₂N-(C=NH)-NH,
wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können,

25

R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander H, A, A-SO₂⁻,
Ar-SO₂⁻, Campher-10-SO₂⁻, COOA oder eine
konventionelle Aminoschutzgruppe,

30

A, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Benzyl,

und

35

Ar unsubstituiertes oder einfach durch CH₃ substituiertes Phenyl oder Benzyl,

bedeuten,

35

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

2. Enantiomere oder Diastereomere der Verbindung n der Formel I gemäß Anspruch 1.
3. (a) (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-butoxy)phenyl]-
5 propionsäure;
- (b) (S)-2-tert.-Butyloxycarbonylamino-3-[4-(4-guanidino-butoxy)-
phenyl]-propionsäure;
- 10 (c) (S)-2-Propylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-butoxy)phenyl]-
propionsäure;
- (d) (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-guanidino-propoxy)phenyl]-
propionsäure;
- 15 (e) (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-butyramido)-
phenyl]-propionsäure;
- (f) 2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-pentyl)phenyl]-
20 propionsäure;
- (g) 2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-pentin-1-yl)phenyl]-
propionsäure,
- 25 (h) (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-pentyloxy)phenyl]-
propionsäure;
- (i) (S)-2-Benzylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-butoxy)phenyl]-
30 propionsäure;
- (j) (S)-2-Pentylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-butoxy)phenyl]-
propionsäure;
- 35 (k) (S)-2-(4-Tolylsulfonamido)-3-[4-(4-guanidino-butoxy)phenyl]-
propionsäure;

- (l) (S)-2-(N-Methyl-butylsulfonamido)-3-[4-(4-guanidino-butoxy)phenyl]-propionsäure;
- 5 (m) (S)-2-tert.-Butyloxycarbonylamino-3-[4-(4-amidino-butoxy)-phenyl]-propionsäure;
- (n) (S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-amidino-butoxy)phenyl]-propionsäure;
- 10 (o) (R)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-butoxy)phenyl]-propionsäure;
- (p) (S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-guanidino-butoxy)phenyl]-propionsäure;
- 15 sowie die physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze der genannten Verbindungen.
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet,
- a) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
- 25 R^1 N_3 ,
 R^2 H,
 R^3 A-SO₂- oder Ar-SO₂-
X Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
Y fehlt, O oder $-C\equiv C-$,
und
- 30 R^4 Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Benzyl bedeutet,
eine Verbindung, die an sich der Formel I entspricht,
worin jedoch
- 35 R^1 N_3 ,
 R^2 H,

X Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
Y fehlt, O oder $-C\equiv C-$,
R³ eine konventionelle Aminoschutzgruppe und
R⁴ Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Benzyl bedeutet,

5

zuerst mit einem solvolysierenden Mittel behandelt und danach mit einer Verbindung der Formel II

R³-L II

10

worin

R³ A-SO₂- oder Ar-SO₂- und
L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-
15 Gruppe bedeutet,

umsetzt, oder

20

b) daß man einen Ester der Formel I verseift, oder

25

c) daß man einen Rest R¹ und/oder R² in einen anderen Rest R¹ und/oder R² umwandelt, indem man

25

i) eine Azidogruppe durch Reduktion in eine Aminogruppe umwandelt,

ii) eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

30

iii) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,

35

iv) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

v) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat durch Hydrogenolyse freisetzt,

5 und/oder

- d) daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

10

5. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

15

6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

20

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Integrinhibitoren zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

25

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

30

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

35

- 40 -

10. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihr physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als α_v -Integrin-Inhibitor.

5

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 96/05646

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C311/06	A61K31/195	C07C247/04	C07C257/14	C07C271/22
C07C279/08	C07C311/10	C07C311/13	C07C311/14	C07C311/19
C07D211/62				

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 478 363 A (MERCK & CO.) 1 April 1992 cited in the application see the whole document ---	1,2,5-9
X	EP 0 478 328 A (MERCK & CO.) 1 April 1992 cited in the application see the whole document ---	1,2,5-9
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 24, 27 November 1992, WASHINGTON, DC, US, pages 4640-4642, XP002029157 G.D. HARTMAN, ET AL.: "Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 1. Discovery and design of exosite inhibitors" see tables I,II ---	1,2,5-9

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

'&' document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

10 April 1997

21.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No.
PCT/EP 96/05646

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 16, 5 August 1994, WASHINGTON, DC, US, pages 2537-2551, XP000574969 M.S. EGBERTSON, ET AL.: "Non peptide fibrinogen receptor antagonists. 2. Optimisation of a tyrosine template as a mimic for Arg-Gly-Asp" see tables 2,4 ---	1,2,5-9
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 54, no. 4, April 1932, WASHINGTON, DC, US, pages 1630-1634, XP002029158 L.D. BEHR, ET AL.: "1-p-Methoxyphenylalanine" see page 1633 - page 1634 ---	1,2
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 60, no. 10, October 1938, WASHINGTON, DC, US, pages 2426-2430, XP002029159 M. BOVARNICK, ET AL.: "Racemisation of tripeptides and hydantoins" see page 2428, last paragraph - page 2429, paragraph 1 ---	1
X	LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, no. 8, August 1986, WEINHEIM, DE, pages 1407-1412, XP002029160 K. BARLOS, ET AL.: "Redox-Alkylierung von Tyrosin-Derivaten" see page 1411 - page 1412 ---	1,2
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 26, no. 4, 19 February 1993, WASHINGTON, DC, US, pages 449-459, XP002029161 S.H. ROSENBERG, ET AL.: "Studies directed towards the design of orally active renin inhibitors. 1. Some factors influencing the absorption of small peptides" see page 451, left-hand column see page 457, right-hand column ---	1,2
X	HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 56, no. 6, 26 September 1973, BASEL, CH, pages 1838-1845, XP002029223 H.R. BOSSHARD, ET AL.: "Synthesis of optically active, ring-substituted N-benzoylcarbonylphenylalanines via 2-benzoyloxycarbonylamino-2-arylalkyl- malonates" see page 1839 ---	1,2

2

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	Application No
PCT/EP 96/05646	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, vol. 47, no. 9, 1982, PRAGUE CS, pages 2540-2560, XP002029224 M. LEBL, ET AL.: "Synthesis and properties of oxytocin analogues with high and selective natriuretic activity" see page 2552</p> <p>---</p>	1
X	<p>COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, vol. 55, no. 12, December 1990, PRAGUE CS, pages 3000-3007, XP002029225 M. ZERTOVA, ET AL.: "The analogues of 8-D-homoarginine-vasopressin with p-substituted phenylalanine in position 2; synthesis and some biological properties" see page 3004</p> <p>---</p>	1
X	<p>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 46, no. 9, 24 April 1981, WASHINGTON, DC, US, pages 1944-1946, XP002029237 A.M. KOLODZIEJCZYK, ET AL.: "A convenient method for O-alkylation of N-substituted tyrosines using a crown ether" see page 1946, left-hand column</p> <p>-----</p>	1,2

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern: Application No

PCT/EP 96/05646

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 478363 A	01-04-92	AU 655436 B AU 8478291 A CA 2052073 A EP 0743302 A IL 99540 A JP 4288051 A JP 7094425 B NO 177702 B NZ 239846 A SI 9210306 A WO 9319046 A US 5292756 A CN 1069971 A	22-12-94 02-04-92 28-03-92 20-11-96 31-07-95 13-10-92 11-10-95 31-07-95 25-11-94 31-08-95 30-09-93 08-03-94 17-03-93
-----	-----	-----	-----
EP 478328 A	01-04-92	AT 132850 T AU 653360 B AU 8478891 A CA 2052069 A DE 69116285 D DE 69116285 T ES 2083534 T IL 99537 A JP 5155828 A JP 8019066 B NO 177703 B US 5294616 A	15-01-96 29-09-94 02-04-92 28-03-92 22-02-96 17-10-96 16-04-96 27-11-95 22-06-93 28-02-96 31-07-95 15-03-94
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05646

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 6	C07C311/06	A61K31/195	C07C247/04	C07C257/14	C07C271/22
	C07C279/08	C07C311/10	C07C311/13	C07C311/14	C07C311/19
	C07D211/62				

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 478 363 A (MERCK & CO.) 1.April 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,2,5-9
X	EP 0 478 328 A (MERCK & CO.) 1.April 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,2,5-9
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 35, Nr. 24, 27.November 1992, WASHINGTON, DC, US, Seiten 4640-4642, XP002029157 G.D. HARTMAN, ET AL.: "Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 1. Discovery and design of exosite inhibitors" siehe Tabellen I,II ---	1,2,5-9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentsfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentsfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Anmeldedatum des internationalen Rechercheberichts

10.April 1997

21.04.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

English, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. sales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05646

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 16, 5.August 1994, WASHINGTON, DC, US, Seiten 2537-2551, XP000574969 M.S. EGBERTSON, ET AL.: "Non peptide fibrinogen receptor antagonists. 2. Optimisation of a tyrosine template as a mimic for Arg-Gly-Asp" siehe Tabellen 2,4 ---	1,2,5-9
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 54, Nr. 4, April 1932, WASHINGTON, DC, US, Seiten 1630-1634, XP002029158 L.D. BEHR, ET AL.: "1-p-Methoxyphenylalanine" siehe Seite 1633 - Seite 1634 ---	1,2
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 60, Nr. 10, Oktober 1938, WASHINGTON, DC, US, Seiten 2426-2430, XP002029159 M. BOVARNICK, ET AL.: "Racemisation of tripeptides and hydantoins" siehe Seite 2428, letzter Absatz - Seite 2429, Absatz 1 ---	1
X	LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, Nr. 8, August 1986, WEINHEIM, DE, Seiten 1407-1412, XP002029160 K. BARLOS, ET AL.: "Redox-Alkylierung von Tyrosin-Derivaten" siehe Seite 1411 - Seite 1412 ---	1,2
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 26, Nr. 4, 19.Februar 1993, WASHINGTON, DC, US, Seiten 449-459, XP002029161 S.H. ROSENBERG, ET AL.: "Studies directed towards the design of orally active renin inhibitors. 1. Some factors influencing the absorption of small peptides" siehe Seite 451, linke Spalte siehe Seite 457, rechte Spalte ---	1,2
X	HELVETICA CHIMICA ACTA, Bd. 56, Nr. 6, 26.September 1973, BASEL, CH, Seiten 1838-1845, XP002029223 H.R. BOSSHARD, ET AL.: "Synthesis of optically active, ring-substituted N-benzoylcarbonylphenylalanines via 2-benzoyloxycarbonylamino-2-arylalkyl- malonates" siehe Seite 1839 ---	1,2

2

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 96/05646

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, Bd. 47, Nr. 9, 1982, PRAGUE CS, Seiten 2540-2560, XP002029224 M. LEBL, ET AL.: "Synthesis and properties of oxytocin analogues with high and selective natriuretic activity" siehe Seite 2552 ---	1
X	COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, Bd. 55, Nr. 12, Dezember 1990, PRAGUE CS, Seiten 3000-3007, XP002029225 M. ZERTOVA, ET AL.: "The analogues of 8-D-homoarginine-vasopressin with p-substituted phenylalanine in position 2; synthesis and some biological properties" siehe Seite 3004 ---	1
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 46, Nr. 9, 24.April 1981, WASHINGTON, DC, US, Seiten 1944-1946, XP002029237 A.M. KOLODZIEJCZYK, ET AL.: "A convenient method for O-alkylation of N-substituted tyrosines using a crown ether" siehe Seite 1946, linke Spalte -----	1,2
2		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05646

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 478363 A	01-04-92	AU 655436 B AU 8478291 A CA 2052073 A EP 0743302 A IL 99540 A JP 4288051 A JP 7094425 B NO 177702 B NZ 239846 A SI 9210306 A WO 9319046 A US 5292756 A CN 1069971 A	22-12-94 02-04-92 28-03-92 20-11-96 31-07-95 13-10-92 11-10-95 31-07-95 25-11-94 31-08-95 30-09-93 08-03-94 17-03-93
-----	-----	-----	-----
EP 478328 A	01-04-92	AT 132850 T AU 653360 B AU 8478891 A CA 2052069 A DE 69116285 D DE 69116285 T ES 2083534 T IL 99537 A JP 5155828 A JP 8019066 B NO 177703 B US 5294616 A	15-01-96 29-09-94 02-04-92 28-03-92 22-02-96 17-10-96 16-04-96 27-11-95 22-06-93 28-02-96 31-07-95 15-03-94
-----	-----	-----	-----